Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Adalbert Bohle

Zur Ursache des nephrotischen Syndroms bei der Amyloidose im Stadium der Niereninsuffizienz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Viola Margot Freifrau von Gise
geb. Butz
aus Hagen

1981

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Adalbert Bohle

Zur Ursache des nephrotischen Syndroms bei der Amyloidose im Stadium der Niereninsuffizienz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Viola Margot Freifrau von Gise
geb. Butz
aus Hagen

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. H. Haselmann
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Bohle
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Liebau

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Fragestellung	2
III.	Material und Methode	3
IV.	Ergebnisse	6
V.	Diskussion	12
	Zusammenfassung	18
VI.	Literaturverzeichnis	21

I. Einleitung:

Die Amyloidose ist eine Erkrankung mit extrazellulärer Ablagerung von Amyloid, einem fibrillären Protein, das unter pathologischen Bedingungen gebildet und in den verschiedensten Organen des Körpers zur Ablagerung kommt. Die Organe Milz, Leber und Niere werden bei der sog. sekundären systematisierten Amyloidose bevorzugt befallen. Der Grad der Nierenbeteiligung hat auf den Verlauf der Erkrankung eine entscheidende Bedeutung. Das erste und führende klinische Symptom zu Beginn der Nierenamyloidose ist eine hohe Proteinurie, die im weiteren Verlauf der Erkrankung in bis zu 90% der Fälle in ein nephrotisches Syndrom übergehen kann (16). Andererseits wurde in einer klinischen Studie gezeigt (13), daß jeder zehnte Patient mit nephrotischem Syndrom eine Amyloidose aufweist.

Neben der Ausbildung eines nephrotischen Syndroms zeigt die Nierenamyloidose im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eine zunehmende Tendenz zur Entwicklung einer Niereninsuffizienz (16). Die Niereninsuffizienz ist die Haupttodesursache der generalisierten Amyloidose (6, 15).

Beide Begleiterscheinungen der Amyloidose - das nephrotische Syndrom und die Niereninsuffizienz - können auf verschiedene strukturelle Veränderungen zurückgeführt werden.

Als wesentliche Ursache der starken Proteinurie bzw. des nephrotischen Syndroms der Nierenamyloidose müssen nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen (9) sog. Deckzellaufbrüche im Bereich des glomerulären Kapillarkonvoluts angesehen werden, durch welche die Serumproteine in den Primärharn übertreten können. Dagegen konnte die zunehmende Niereninsuffizienz bei der Amyloidose (11) ebenso wie bei anderen glomerulären Erkrankungen (2, 4, 5) durch morphometrische Untersuchungen auf eine fortschreitende

Verbreiterung des Niereninterstitiums zurückgeführt werden, welche mit einer Erhöhung des Serumkreatininspiegels korreliert.

Bei zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion mit Abnahme der Nierendurchblutung und reduzierter glomerulärer Filtration könnte man annehmen, daß auch die Filtration von Serumproteinen in den Primärharn im gleichen Sinne abnehmen müßte. Dies könnte bei zunehmender Niereninsuffizienz zu einer stetigen Verminderung des Proteinverlustes durch den Harn führen und damit auch das nephrotische Syndrom zum Verschwinden bringen. Daß dies bei der Amyloidose auch im Stadium der weit fortgeschrittenen Niereninsuffizienz nicht einzutreten braucht, sondern ein einmal entwickeltes nephrotisches Syndrom bis ins Stadium der Niereninsuffizienz persistieren kann, ist aus klinischen Beobachtungen bekannt (6, 7, 15).

II. Fragestellung:

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, durch Korrelation morphologischer und klinischer Parameter die Ursache für das Fortbestehen des nephrotischen Syndroms bei der Nierenamyloidose im Stadium der Niereninsuffizienz aufzuklären.

III. Material und Methode:

85 Fälle glomerulärer Amyloidosen der Schweregrade III und IV nach der Klassifikation von Mackensen und Mitarb. (11) wurden für die nachfolgenden Untersuchungen ausgewählt. Verwendet wurde ausschließlich Biopsiematerial, welches in 4%igem phosphatgepuffertem Formalin (pH 7,4) fixierte und in Paraffin eingebettet wurde. Paraffinschnitte von ca. 5µm Dicke wurden mit PAS und Kongorot gefärbt.

Zusätzlich wurden 46 Fälle elektronenmikroskopisch untersucht. Dieses Gewebe ist nach der Formalinfixierung in 2%iger Osmiumsäure nachfixiert und mit Uranylacetat kontrastiert worden. Nach der routinemäßigen Entwässerung erfolgte die Einbettung in Araldit. Mit einem Ultramikrotom der Firma Reichert (Typ OMO 3) wurden Ultradünnschnitte (0,01µm) hergestellt und diese mit Bleicitrat nachkontrastiert.

Von allen Fällen lagen uns Angaben über die klinischen Parameter Serumeiweißkonzentration, tägliche Proteinausscheidung und Serumkreatininausscheidung zur Zeit der Biopsie vor. Angaben zur Kreatininclearance waren von 39 Fällen verfügbar.

Die lichtmikroskopische Untersuchung erstreckte sich auf eine morphometrische Auswertung der glomerulären Strukturen. Mit einem an ein Lichtmikroskop gekoppelten Planimeter (MOP AM 01, der Firma Kontron München) wurden die Lumina der glomerulären Kapillaren und der Bowmansche Kapselraum umfahren und die Flächen bestimmt. Gemessen wurden pro Fall 5 repräsentative Glomerula. Die Summe der Lumenflächen der Glomerulumkapillaren wurde durch die Fläche des Bowmanschen Kapselraumes geteilt. Der Mittelwert der fünf Quotienten pro Fall wurde relatives Kapillarvolumen genannt und mit den klinischen Parametern

(s. Tab. 1) des gleichen Falles korreliert. Die gleichen Messungen erfolgten auch an zehn Präparaten von normalen Nieren, um einen Eindruck von der normalen physiologischen Schwankungsbreite zu bekommen.

Unter der 46 für die Elektronenmikroskopie aufgearbeiteten Fällen befanden sich alle Amyloidosen, die eine Serumeiweißkonzentration von 6 g/100 ml und mehr besaßen und somit definitionsgemäß kein nephrotisches Syndrom aufwiesen.

Nach der WHO-Definition kann von einem nephrotischen Syndrom gesprochen werden, wenn der Serumeiweißspiegel unter 6 g/100 ml liegt, die tägliche Proteinausscheidung größer als 3 g pro Tag ist und der Anteil der Albumine am Serumeiweiß unter 50% liegt.

Das Ziel der elektronenmikroskopischen Untersuchung war es, die Fälle herauszufinden, bei denen keine oder nur vereinzelte Deckzellaufbrüche vorlagen. Da diesen Fällen das morphologische Äquivalent für eine starke Proteinurie bzw. für das nephrotische Syndrom fehlte (9), durften sie nicht in verschiedene statistische Korrelationen mit einbezogen werden.

Die statistische Auswertung erstreckte sich auf die in Tab. 1 aufgeführten Korrelationen. Bestimmt wurden die Korrelationskoeffizienten r, die Werte t des t-Testes nach Student, die Irrtumswahrscheinlichkeit a und in einem Fall die Gleichung der linearen Regression (8, 12).

Amyloidosen der Schweregrade III und IV / n= 85

Korrelationen y	x	Korrelationskoeffizient r	t-Test t	Irrtumswahrscheinlichkeit a
rel. Kapillarvolumen	Serumeiweißkonz.	-0,72	8,99	< 0,0001
rel. Kapillarvolumen	Proteinurie	0,31	2,82	< 0,01
rel. Kapillarvolumen	Serumkreatininkonz.	-0,21	1,86	> 0,05
rel Kapillarvolumen	Kreatininclearance	0,13	1,14	> 0,05
Kreatininclearance	Proteinurie	0,09	0,78	> 0,05
Kreatininclearance	Serumeiweißkonz	-0,13	1,14	> 0,05
Serumkreatininkonz	Serumeiweißkonz	0,2	1,77	> 0,05

Tab. 1: Zusammenfassung der statistischen Korrelationen zwischen morphologischen und klinischen Parametern zur Zeit der Biopsie.

IV. Ergebnisse:

Bei der glomerulären Amyloidose der Schweregrade III und IV ist die Korrelation zwischen der Serumkreatininkonzentration, als Maß für den Grad der Niereninsuffizienz, und dem Serumeiweißspiegel, als Parameter für die Schwere des nephrotischen Syndroms, statistisch nicht signifikant (Tab. 1, Abb.1).

Eine statistisch signifikante negative Korrelation besteht zwischen dem gemessenen relativen Kapillarvolumen und der Höhe der Serumeiweißkonzentration, d.h. mit Einschränkung des relativen Kapillarvolumens geht eine Erhöhung der Serumeiweißkonzentration einher (Tab. 1, Abb. 2). Der Grenzbereich für das nephrotische Syndrom von 6 g/100 ml Serumeiweißkonzentration wird jedoch erst bei extremer Einschränkung der Glomerulumkapillaren erreicht (Abb. 2).

Das Verhältnis der Kapillarlumenfläche zur Fläche des Bowmanschen Kapselraumes liegt bei den Glomerula der zehn Normalpräparate zwischen 25 und 33%.

Eine ebenfalls signifikante in die gleiche Richtung weisende Abhängigkeit ließ sich zwischen dem relativen Kapillarvolumen und der Proteinurie nachweisen. Mit Reduktion des relativen Kapillarvolumens kommt es zu einer signifikanten Verminderung der täglichen Proteinausscheidung (Tab. 1).

Die Einschränkung des relativen Kapillarvolumens zeigt jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluß auf die Serumkreatininkonzentration (Tab. 1). Die Amyloidmassen im Glomerulum haben somit keine Einschränkung der Filtration zur Folge.

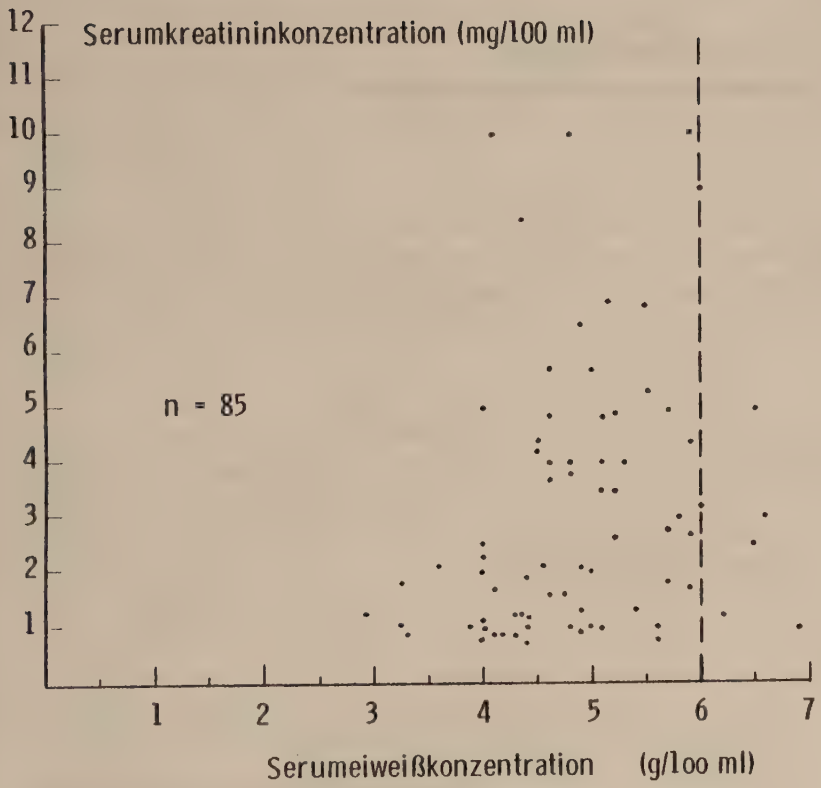

Abb. 1:
Darstellung der Beziehung zwischen Serumeiweißkonzentration und Serumkreatininkonzentration zur Zeit der Biopsie.
Das Diagramm verdeutlicht, daß trotz erheblicher Kreatininerhöhung bei der Amyloidose ein nephrotisches Syndrom fortbestehen kann. Der Grenzwert für das nephrotische Syndrom von 6 g% Serumeiweiß ist durch die vertikal verlaufende gestrichelte Linie gekennzeichnet.

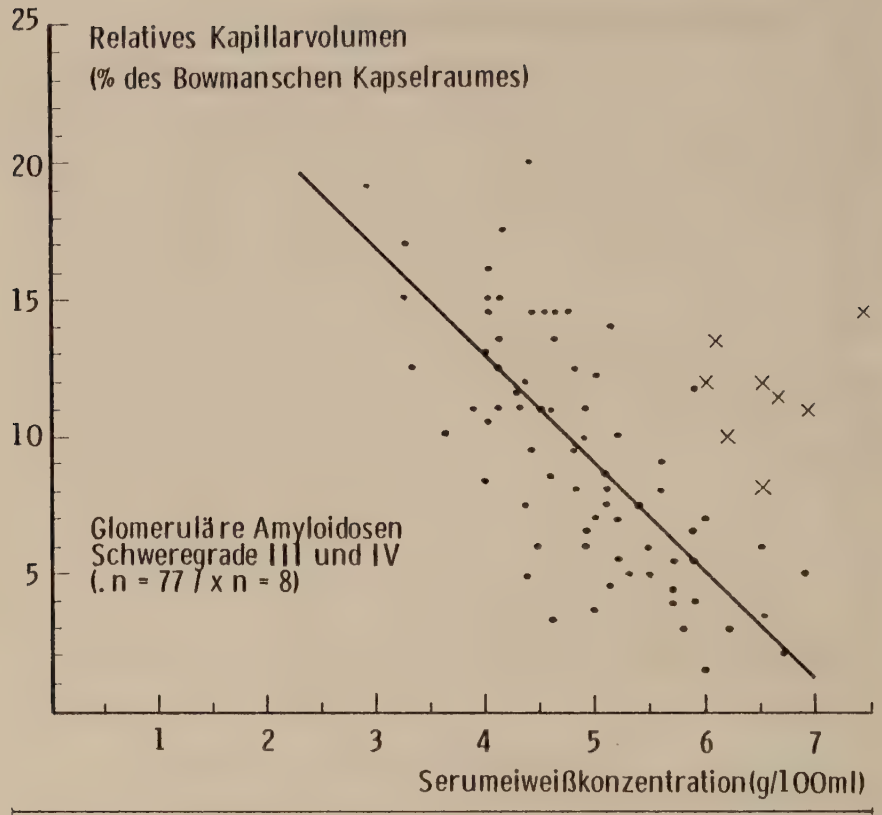

Abb. 2:
Darstellung der Beziehung zwischen Serumeiweißkonzentration zur Zeit der Biopsie und dem gemessenen relativen Kapillarvolumen. Bei den 77 Fällen mit nephrotischen Syndrom besteht eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen der Höhe der Serumeiweißkonzentration und dem relativen Kapillarvolumen. Die zunehmende Einengung der glomerulären Kapillarlumina durch Amyloidmassen, erkennbar an der Abnahme des relativen Kapillarvolumens, geht einher mit einer Tendenz zur Normalisierung der Serumeiweißkonzentration. Daraus wird gefolgert, daß Amyloidmassen in Abhängigkeit von ihrer Dicke ein Filtrationshindernis für Proteine darstellen.
Bei denen mit einem Kreuz gekennzeichneten Fällen handelt es sich um Amyloidosen bei denen elektronenmikroskopisch keine oder nur vereinzelte Deckzellaufbrüche gefunden werden konnten. Diesen Fällen fehlten die spezifischen Kapillarwandläsionen, die für den hohen Proteinverlust durch die glomeruläre Kapillarwand verantwortlich sind.

Desgleichen ließ sich keine Signifikanz bei der Korrelation des relativen Kapillarvolumens mit der Kreatininclearance nachweisen (Tab. 1).

Die Kreatininclearance, als grobes Maß für die glomeruläre Filtration, korreliert nicht mit der Stärke der Proteinurie (Tab. 1), d.h. trotz Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate läßt sich kein Rückgang der Proteinurie nachweisen.

Nicht statistisch signifikant ist auch die Korrelation zwischen Kreatininclearance und Serumeiweißkonzentration (Tab. 1), was in Einklang steht mit dem vorausgegangenen Befund.

Beim Vergleich der Mittelwerte der Serumeiweißkonzentrationen der beiden Gruppen vom Schweregrad III und IV ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen (Schweregrad III: Mittelwert 5,06 g/100 ml, Standardabweichung 1,01; Schweregrad IV: Mittelwert 4,84 g/100 ml, Standardabweichung 0,72; t-Test: $t = 1{,}12$, $a > 0{,}05$). Die Gruppe der Amyloidosen vom Schweregrad IV weist einen geringgradig niedrigeren mittleren Serumeiweißspiegel auf als die Gruppe vom Schweregrad III.

Weitere licht- und elektronenmikroskopisch gewonnene, jedoch nicht quantifizierte Befunde, werden nachfolgend angeführt und sind in Tab. 2 zusammengefaßt. Bei der elektronenmikroskopischen Beurteilung der Tubuluszellen hatten wir den Eindruck, daß bei den Fällen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion eine erhebliche Verminderung der Mitochondriendichte in den Zellen besteht,

sowie eine Abflachung der Epithelhöhe im Tubulusquerschnitt und eine starke Rarifizierung des Bürstensaumes.

Tab. 2:

Ergänzende elektronenmikroskopische Befunde im Bereich des Nierenlnterstitiums und der Tubuluszellen bei eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zur Normalniere:

1. Zunahme der Diffusionsstrecken durch fortschreitende interstitielle Fibrose
2. Verlust von peritubulären Kapillaren
3. Abflachung der Tubulusepithelien
4. Abflachung und Verminderung des Bürstensaumes an den Tubuluszellen
5. Verlust des basalen Labyrinthes der Tubuluszellen
6. Abnahme der Mitochondriendichte in den Zellen
7. Verminderung der Zellkerngröße der Tubuluszellen mit Verdichtung des Chromatins

Ein weiterer struktureller Parameter, der auf eine beeinträchtigte Zellfunktion schließen läßt, ist eine deutliche Verminderung der Zellkerngröße und die starke Verdichtung des Chromatins in den Tubuluszellkernen bei Fällen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion.

Bei allen Fällen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion fiel darüber hinaus lichtmikroskopisch eine deutliche Verkleinerung der Tubulusquerschnitte durch die interstitielle Fibrose auf.

An PAS gefärbten Präparaten gewann man den Eindruck, daß die bei Fällen mit normaler Nierenfunktion und nephrotischem Syndrom regelmäßig zu beobachtende hyalintropfige Eiweißspeicherung bei zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion immer seltener beobachtet werden konnte und bei Fällen im Stadium der Niereninsuffizienz trotz fortbestehendem nephrotischen Syndrom nicht mehr zu erkennen war.

V. Diskussion:

Aus klinischen Beobachtungen ist bekannt, daß Nierenamyloidosen trotz hochgradiger Niereninsuffizienz ihr nephrotisches Syndrom beibehalten können (6, 7, 15). Andererseits kann mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine zugrunde liegende Amyloidose geschlossen werden, wenn ein nephrotisches Syndrom und gleichzeitig eine Niereninsuffizienz vorliegen (s. Abb. 1). Die Ursache dafür, daß bei weitgehend eingeschränkter Filtrationsleistung der Nieren noch eine tägliche Proteinausscheidung von 30 g/Tag und mehr (Biopsiematerial des Pathologischen Instituts) persistieren kann, ist bis heute ungeklärt. Man könnte erwarten, daß mit einer Verminderung der glomerulären Filtration auch eine Verminderung der Proteinurie einhergeht. Es ließe sich vermuten, daß die verminderte glomeruläre Filtration von Proteinen auch zu einer geringeren Belastung des Tubulus mit Eiweiß führt, was im Gleichgewichtszustand eine vollständige Resorption der filtrierten Proteine zur Folge hätte. Daß dieser Gleichgewichtszustand trotz zunehmender Einschränkung der glomerulären Filtration nicht erreicht wird, läßt sich an vielen Fällen glomerulärer Nierenamyloidosen im Stadium der Niereninsuffizienz belegen (Abb. 1). Auch bei stark reduzierter GFR wird noch soviel Eiweiß durch den Urin ausgeschieden, daß in unserem Material das nephrotische Syndrom noch bei einer Serumkreatininkonzentration von 10 mg/100 ml beobachtet werden konnte.

Die Kreatininclearance als Maß für die glomeruläre Filtrationsrate korreliert in Übereinstimmung mit Einzelbefunden von Brod (7) nicht mit der Stärke der Proteinurie, d.h. trotz Einschränkung der GFR läßt sich kein Rückgang der Proteinurie nachweisen (Tab. 1). Im gleichen Sinne nicht signifikant ist die Korrelation zwischen der

Kreatininclearance und der Serumeiweißkonzentration (Tab. 1). Die Serumeiweißkonzentration läßt auch bei Einschränkung der GFR keine signifikante Tendenz zur Normalisierung erkennen.

Durch eine elektronenmikroskopische Untersuchung von 35 Nierenamyloidosen konnte gezeigt werden, daß zwischen dem Ausmaß der sog. Deckzellaufbrüche der glomerulären Kapillarwand und der Erniedrigung der Serumeiweißkonzentration eine statistisch signifikante Korrelation besteht (9). Es wurde gefolgert, daß bei Überschreitung der tubulären Eiweißrückresorptionskapazität die Menge der in den Urin übertretenden Proteine im wesentlichen vom Ausmaß dieser spezifischen Kapillarwandschädigung bestimmt wird. Gestützt wird diese Interpretation durch den Befund, daß die Schwere des nephrotischen Syndroms nicht von der Masse des glomerulär abgelagerten Amyloids beeinflußt wird. Die Gruppen der Schweregrade III und IV der glomerulären Amyloidose unterscheiden sich hinsichtlich der Höhe ihres Serumeiweißspiegels nicht signifikant voneinander ($t = 1{,}12$; $a > 0{,}05$). Ob darüber hinaus eine Verminderung der tubulären Rückresorptionskapazität für Proteine vorliegt, die auf eine mit dem Grad der Niereninsuffizienz korrelierbare Interstitiumverbreiterung (2, 4, 5) zurückgeführt werden könnte, ist noch ungeklärt. Zu klären ist darüber hinaus auch noch, ob möglichen immunologischen Vorgängen an der tubulären Basalmembran ein Einfluß auf die Funktionsfähigkeit der Tubuluszellen zugeschrieben werden muß. Experimentelle und klinische Befunde bei anderen Nierenerkrankungen sprechen für diese Möglichkeit (1).

Bei zunehmender Einengung der Glomerulumkapillaren durch Amyloid, gemessen am relativen Kapillarvolumen, zeigt die Serumeiweißkonzentration indessen zunächst eine ansteigende Tendenz (Tab. 1, Abb. 2). Größere Amyloidmassen in der glomerulären Basalmembran wirken somit in Abhängigkeit von ihrer Schichtdicke dem Proteinverlust durch die Deckzellaufbrüche teilweise entgegen. Der Grenzbereich für das nephrotische Syndrom von 6 g/100 ml Serumeiweiß wird jedoch erst bei extremer Einengung der Glomerulumkapillaren erreicht (Abb. 2). Die verminderte Filtration von Proteinen bei fortschreitender Wandverdickung bzw. Einengung der Glomerulumkapillaren durch Amyloid läßt sich unter Berücksichtigung der Befunde von Schultz (14) erklären. Es konnte mit markierten Serumproteinen gezeigt werden, daß "frühes Amyloid" kein Perfusionshindernis für plasmatische Substanzen darstellt. Erst das ältere und verdichtete Amyloid zeigt eine verminderte Perfundierbarkeit für höher molekulare plasmatische Substanzen.

Eine ebenfalls statistisch signifikante in die gleiche Richtung weisende Beziehung ließ sich zwischen der Reduktion des relativen Kapillarvolumens und dem klinisch weniger stabilen Parameter "Proteinurie" aufzeigen (Tab. 1). D.h. bei starker Einengung der Glomerulumkapillaren nimmt die glomeruläre Eiweißausscheidung ab.

Andererseits läßt sich mit zunehmender Obliteration der Glomerulumkapillaren kein statistisch signifikanter Einfluß auf die Serumkreatininkonzentration und die Kreatininclearance nachweisen (Tab. 1). Aus diesen Befunden wird gefolgert, daß die glomerulären Amyloidmassen bei erheblicher Einengung der Glomerulumkapillaren eine Filtrationsbarriere für Protein darstellen, aber den Filtrationsprozeß kleinmolekularer Substanzen bzw.

die Primärharnbildung nicht signifikant beeinflussen. Bestätigt werden hierdurch Befunde von Mackensen u. Mitarb. (11), die dafür sprechen, daß die Einschränkung der GFR bei Amyloidosen bei anderen glomerulären Erkrankungen vorwiegend vom Grad der besonders bei schweren Amyloidosen zu beobachtenden Verbreiterung des Interstitiums abzuhängen scheint.

Die bei der licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchung gewonnenen Eindrücke über die Strukturveränderungen im Bereich des Tubulussystems können zur Interpretation der möglichen Funktionsstörung herangezogen werden. Die bei fortschreitender Niereninsuffizienz zu beobachtende Zunahme der interstitiellen Fibrose verursacht eine fortschreitende Einengung des Tublussystems. Andererseits zeigt sich eine deutliche Verdrängung und Einengung der intertubulären Kapillaren (3). Die elektronenmikroskopisch an den einzelnen Tubuluszellen zu beobachtenden strukturellen Veränderungen bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz könnten die verminderte funktionelle Leistungsfähigkeit insbesondere in Bezug auf die reduzierte Eiweißrückresorption erklären. Die Abnahme des Mitochondrienbesatzes spricht unter anderem für eine Verminderung des Energiehaushaltes der Tubluszellen. Energie verbrauchende Prozesse, wie die Resorption der Proteine aus dem Primärharn, könnten hierdurch beeinträchtigt werden. Mit der Rarifizierung des Bürstensaumes geht darüber hinaus wiederum eine erhebliche Verminderung der Resorptionsfläche einher. Die beobachtete Verminderung der hyalintropfigen Eiweißspeicherung bei Fällen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion würde hierdurch zum Teil erklärt. Die Ursache für die funktionelle Beeinträchtigung der Tubuluszellen ist jedoch noch ungeklärt. Eine immunologische Schädigung der Tubuluszellen wäre denkbar.

Andererseits bietet sich eine rein physikalische Erklärung an. Durch die interstitielle Fibrose nimmt der Abstand zwischen den intertubulären Kapillaren und den Tubuluszellen zu (10), so daß es zu einer Verlängerung der Diffusionsstrecke für den Sauerstoff kommt. Die reduzierte Sauerstoffversorgung könnte sowohl die zu beobachtende Atrophie der Tubuluszellen als auch die verminderte funktionelle Aktivität, erkennbar an der verminderten hyalintropfigen Eiweißspeicherung, bei Fällen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz erklären.

Diskutiert werden muß darüber hinaus neben den in der Abb. 3 zusammengefaßten funktionellen und strukturellen Parametern, eine Zunahme des hydrostatischen Druckes in den Glomerulumkapillaren bei Zunahme der interstitiellen Fibrose (3). Diese Druckerhöhung in den Glomerulumkapillaren könnte eine erhöhte Proteinfiltration bewirken, vergleichbar mit der zu beobachtenden Proteinurie bei Nierenvenenthrombose oder Nierenvenenabklemmung (sog. orthostatische Proteinurie).

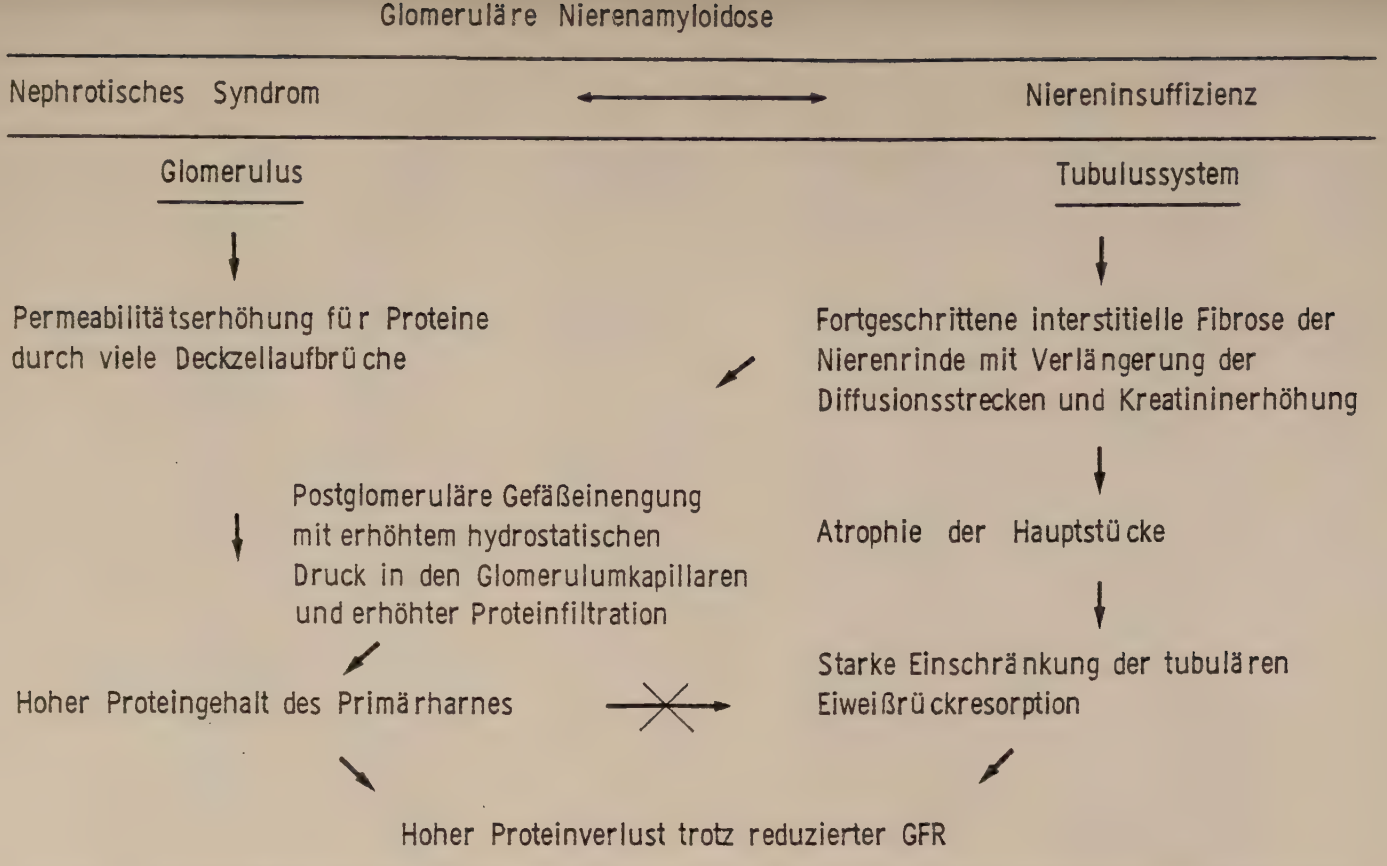

Abb. 3: Zusammenfassung der morphologischen und der abgeleiteten funktionellen Parameter, die zur Ausbildung und zum Fortbestehen des nephrotischen Syndroms bei der Amyloidose im Stadium der Niereninsuffizienz verantwortlich sind.

Zusammenfassung:

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an 85 Fällen glomerulärer Nierenamyloidosen der Schweregrade III und IV mit Korrelation der morphologischen und klinischen Parameter führten zu folgenden Ergebnissen:

1. zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz, gemessen an der Höhe der Serumkreatininkonzentration, und der Schwere des nephrotischen Syndroms, gemessen am Serumeiweißspiegel, besteht keine statistisch signifikante Korrelation; d.h. das nephrotische Syndrom bei der glomerulären Nierenamyloidose zeigt trotz zunehmender Niereninsuffizienz keine Tendenz zur Rückbildung.

2. Mit Einschränkung des relativen Kapillarvolumens durch glomeruläre Amyloidablagerungen geht eine statistisch signifikante Erhöhung der Serumeiweißkonzentration einher. Der Grenzbereich für das nephrotische Syndrom von 6 g/100 ml Serumeiweißkonzentration wird jedoch erst bei extremer Einschränkung der Glomerulumkapillaren erreicht.

3. Die Amyloidmassen im Glomerulum haben keine Einschränkung der Filtration zur Folge, die Serumkreatininkonzentration wird durch die im Glomerulum abgelagerten Amyloidmassen nicht signifikant beeinflußt.

4. Bei zunehmender Einengung der Glomerulumkapillaren durch Amyloid konnte kein statistisch signifikanter Einfluß auf die Kreatininclearance nachgewiesen werden.

5. Trotz Abnahme der Kreatininclearance, als grobes Maß für die glomeruläre Filtrationsrate, ließen sich kein statistisch signifikanter Rückgang der Proteinurie und keine Erhöhung der Serumeiweißkonzentration nachweisen.

6. Die Schwere des nephrotischen Syndroms ist unabhängig von der glomerulär abgelagerten Amyloidmasse.

7. Bei Zunahme der interstitiellen Fibrose lassen sich an den Tubuluszellen elektronenmikroskopisch deutliche strukturelle Veränderungen nachweisen:
   eine Abnahme der Mitochondriendichte in den Zellen,
   eine starke Rarifizierung des Bürstensaumes,
   eine Verminderung der Zellkerngröße und
   eine starke Verdichtung des Chromatins.

8. Lichtmikroskopisch wurden bei zunehmender Interstitiumverbreiterung eine erhebliche Verkleinerung der Tubulusquerschnitte und eine Abnahme der hyalintropfigen Eiweißspeicherung trotz bestehendem nephrotischen Syndrom beobachtet.

9. Das Fortbestehen des nephrotischen Syndroms trotz zunehmender Niereninsuffizienz und abnehmender glomerulärer Filtrationsrate kann durch folgende morphologische und funktionelle Veränderung im Bereich des Glomerulus und des Tubulussystems erklärt werden:
   a) die besonders bei schweren Amyloidosen zu beobachtenden flächenhaften Deckzellablösungen von der glomerulären Basalmembran im Bereich von starken Amyloidablagerungen führen zu einer erhöhten Permeabilität der Glomerulumkapillarwände für Proteine.
   b) Bei zunehmender interstitieller Fibrose der Nierenrinde ließ sich eine Einengung der postglomerulären

Gefäßstrecke nachweisen (3), welche über einen erhöhten hydrostatischen Druck im Bereich der Glomerulumkapillaren zu einer erhöhten relativen Proteinfiltration führen kann.

c) Die fortschreitende interstitielle Fibrose mit zunehmender Niereninsuffizienz führt durch Zunahme der Diffusionsstrecken für Sauerstoff zu strukturellen und funktionellen Veränderungen im Bereich der Tubuluszellen, was unter anderem eine verminderte Rückresorption des glomerulär filtrierten Eiweißes zur Folge haben muß.

VI. Literaturverzeichnis

1 ANDRES, G.A., and Mc CLUSKEY, R.T.: Tubular and interstitial renal disease due to immunologic mechanisms. Kidney International. Vol. 7 (1975), p. 271-289.

2 BOHLE, A., BADER, R., GRUND, K.E., MACKENSEN, S., NEUNHOEFFER, J. (1977a): Serum creatinine concentration and renal interstitial volume. Analysis of correlations in endocapillary (acute) glomerulonephritis and in moderately severe mesangioproliferative glomerulonephritis. Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 375: 87-96.

3 BOHLE, A., GISE, H.v., MACKENSEN-HAEN, S., and STARK, B.: Über Korrelation zwischen postglomerulärer Kapillarfläche, Größe des kapillären Kapillarkonvoluts und Höhe der Serumkreatininkonzentration. (in Vorb.)

4 BOHLE, A., GLOMB, D., GRUND, K.E., MACKENSEN, S. (1977b): Correlations between relative interstitial volume of the renal cortex and serum creatinine concentration in minimal changes with nephrotic syndrome and in focal sclerosing glomerulonephritis. Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 376: 221-232.

5 BOHLE, A., GRUND, K.E., MACKENSEN, S., and TOLON, M. (1977c): Correlations between renal interstitium and level of serum creatinine. Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 373: 15-22.

6 BRAND, K., CATHCART, E.S., and COHEN, A.S.: A clinical analysis of the course and prognosis of forty-two patients with amyloidosis. Am. J. Med. 44: 955-969 (1968).

7 BROD, J.: The Kidney (1973): 284-392, Butterworth & Co, London.

8 BORTZ, J.: Lehrbuch der Statistik. Für Sozialwissenschaftler. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1977.

9 GISE, H.v., MIKELER, E., GRUBER, M., CHRIST, H., and BOHLE, A.: Investigations on the cause of the nephrotic syndrome in renal amyloidosis. Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol. 379, 131-141 (1978).

10 GISE, H.v., GISE, V.v., STARK, B., and BOHLE, A.: Nephrotic syndrome and renal insufficiency in association with amyloidosis: A correlation between structure and function. (in Vorb.)

11 MACKENSEN, S., GRUND, K.E., BADER, R., and BOHLE, A.: The influence of glomerular and interstitial factors on the serum creatinine concentration in renal amyloidosis. Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 375, 159-168 (1977).

12 SACHS, L.: Angewandte Statistik. Planung und Auswertung. Methoden und Modelle. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1974.

13 SARRE, H., KLUTHE, R., JESDINSKY, H.J., BAUM, P., BUCHBORN, E., DÜRR, F., EDEL, H., FRITZ, K.W., HEIDLAND, A., HEINTZ, R., JUTZLER, G.A., KÖRTGE, P., KRECKE, H.J., LANGE, W., NIETH, H., OBER-WITTLER, J., OECHSLEN, D., PORTWICH, P., SCHIRMEISTER, J., SCHOEPPE, W., SCHÜTTERLE, G., SIEBERTH, H.G., and WETZELS, E.: Nephrotisches Syndrom des Erwachsenenalters. Deutsche Medizinische Wochenschrift. Nr. 6, 5. Februar 1971, 96. Jg., 225-229.

14 SCHULTZ, R.T.: Role of altered vascular permeability in amyloid formation. American Journal of Pathology, Vol. 86, No.2, February 1977, 321-334.

15 SOHAR, E., GAFNI, J., PRAS, M., and HELLER, H.: Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am. J. Med. 43: 227 (1967).

16 WATANABE, T., and SANJTER, T.: Morphological and clinical features of renal amyloi-dosis. Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol. 366: 125-135 (1975).

LEBENSLAUF

Am 25.01.49 wurde ich, Viola Frfr. v. Gise, geb. Butz, als Tochter des Verlegers Gustav Butz und seiner Ehefrau Margot Butz, geb. Renzing, in Hagen geboren.
Ich besuchte von Ostern 1955 bis Ostern 1959 die Volksschule, von Ostern 1959 bis Ostern 1963 das Gymnasium und von Ostern 1963 bis Ostern 1964 die Handelsschule in Hagen.
Es folgte eine berufliche Ausbildung zum Schriftsetzer mit Beginn der Lehrzeit am 01.04.1964 und Ende der Lehrzeit am 31.03. 1967. Gleichzeitig besuchte ich die Berufsschule und legte am 13. 03.1967 meine Gehilfenprüfung als Schriftsetzer vor der SIHK zu Hagen ab. Vom 01.04.1967 bis 31.08.1967 habe ich als Schriftsetzer gearbeitet.
An der Gewerblich-technischen Cuno-Berufsschule II mit Berufsaufbauschule II der Stadt Hagen holte ich in der Zeit vom 07.09. 1967 bis 22.01.1969 über den 2. Bildungsweg die mittlere Reife nach.
Nach bestandener Aufnahmeprüfung trat ich dann zum WS 1969 in das Westfalen Kolleg Dortmund ein und legte dort am 13.12.1971 die Reifeprüfung ab.
Im SS 72 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Tübingen, legte im März 1973 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im März und Juli 1974 die ärztliche Vorprüfung nach den Bestimmungen der Bestallungsordnung ab, die ich in Anatomie nicht bestand.
Ab WS 74/75 war ich außerdem in den Fächern Germanistik und Geschichte für das Lehramt in Tübingen immatrikuliert.
Zum SS 75 bekam ich meine Zulassung zum Studium der Zahnmedizin an der Universität Tübingen. Mir wurden 3 Fachsemester und die naturwissenschaftliche Vorprüfung aus der Medizin angerechnet. Die zahnärztliche Vorprüfung bestand ich im Oktober 1976. Vom WS 76/77 bis einschließlich WS 78/79 absolvierte ich das klinische Studium der Zahnmedizin an der Universität Tübingen. Am 21.06.1979 bestand ich die zahnärztliche Prüfung vor dem Prüfungsausschuß der Universtität Tübingen.